

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1951

THESE

N°

572

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

**Pierre, Jean, Victor RUHLMANN**

Né le 4 Août 1921, à Paris XVI<sup>e</sup>

---

*Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 1951*

---

# LES ICTERES CIRRHOGENES

Leur complexité étiologique étudiée  
à propos d'une observation clinique

---

Président : M. H. BENARD, Professeur.

---

PARIS  
IMPRIMERIE R. FOULON  
29, RUE DEPARCIEUX, 29  
1951



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1951

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**Pierre, Jean, Victor RUHLMANN**

Né le 4 Août 1921, à Paris XVI<sup>e</sup>

---

*Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 1951*

---

# LES ICTERES CIRRHOGENES

Leur complexité étiologique étudiée  
à propos d'une observation clinique

---

Président : M. H. BENARD, Professeur.

---

PARIS  
IMPRIMERIE R. FOULON  
29, RUE DEPARCIEUX, 29  
1951



**DOYENS HONORAIRES**  
**MM. Balthazard, Baudouin**

**PROFESSEURS HONORAIRES**

**MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon**

**DOYEN. . . . . Léon BINET**  
*Membre de l'Institut*

**ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE**

**I. — PROFESSEURS**

|                                                                                                       | MM.                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Anatomie . . . . .                                                                                    | OLIVIER (E.)               |
| Anatomie pathologique . . . . .                                                                       | LEROUX (R.)                |
| Bactériologie . . . . .                                                                               | GASTINEL (P.)              |
| Biologie médicale . . . . .                                                                           | VERNE (J.)                 |
| Cancérologie médicale et sociale . . . . .                                                            | HUGUENIN (R.)              |
| Carcinologie . . . . .                                                                                | OBERLING (C.)              |
| Chimie médicale . . . . .                                                                             | OLONOVSKI (M.)             |
| Cliniques chirurgicales . . . . .                                                                     | BROCQ (P.)                 |
|                                                                                                       | Hôtel-Dieu . . . . .       |
|                                                                                                       | Saint-Antoine . . . . .    |
|                                                                                                       | Salpêtrière . . . . .      |
| Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique . . . . .                                           | MONDOR (H.)                |
| Clinique de cardiologie . . . . .                                                                     | QUENU (J.)                 |
| Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie . . . . .                                             | MERLE D'AUBIGNE (R.)       |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire . . . . .                                                     | DONZELOT (E.)              |
| Clinique de la tuberculose . . . . .                                                                  | FEVRE (M.)                 |
| Clinique de neuro-chirurgie . . . . .                                                                 | MONOD (R.)                 |
| Clinique de puériculture . . . . .                                                                    | BERNARD (E.)               |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . .                                             | PETIT-DUTAILLIS (D.)       |
| Clinique des maladies du sang . . . . .                                                               | LELONG (M.)                |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                                                    | GOUGEROT (H.)              |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .                                                           | CHEVALLIER (P.)            |
| Clinique des maladies infectieuses . . . . .                                                          | ALAJOUANINE (T.)           |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale . . . . .                                            | DEBRE (R.)                 |
| Clinique gynécologique . . . . .                                                                      | MOLLARET (F.)              |
| Cliniques médicales . . . . .                                                                         | DELAY (J.)                 |
|                                                                                                       | MOCQUOT (P.)               |
|                                                                                                       | Hôtel-Dieu . . . . .       |
|                                                                                                       | BENARD (H.)                |
| Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique . . . . .                                        | LAROCHE (G.)               |
|                                                                                                       | Bichat . . . . .           |
|                                                                                                       | HARVIER (P.)               |
| Cliniques obstétricales . . . . .                                                                     | LIAN (C.)                  |
|                                                                                                       | Cochin . . . . .           |
|                                                                                                       | Pitié . . . . .            |
| Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique . . . . .                                        | JUSTIN-BESANÇON (L.)       |
| Clinique médicale propédeutique . . . . .                                                             | PASTEUR VALLERY-RADOT (L.) |
| Cliniques obstétricales . . . . .                                                                     | LANTUEJOL (P.)             |
|                                                                                                       | Tarnier . . . . .          |
|                                                                                                       | LEVY-SOLAL (E.)            |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                                                                    | PORTES (L.)                |
| Clinique oto-rhino-laryngologique . . . . .                                                           | VELTER (E.)                |
| Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires ( <i>chaire à titre personnel</i> ) . . . . . | LEMAITRE (F.)              |
| Clinique psychiatrique infantile . . . . .                                                            | RICHET (C.)                |
| Clinique rhumatologique . . . . .                                                                     | HEUYER (C.)                |
| Clinique stomatologique . . . . .                                                                     | COSTE (F.)                 |
| Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . .                                                         | DECHAUME (M.)              |
| Clinique thérapeutique médicale . . . . .                                                             | SENEQUE (J.)               |
| Clinique urologique . . . . .                                                                         | CHABROL (E.)               |
| Embryologie . . . . .                                                                                 | FEY (B.)                   |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .                                                  | GIROUD (A.)                |
| Histologie . . . . .                                                                                  | BARIETY (M.)               |
| Hygiène et clinique de la première enfance . . . . .                                                  | CHAMPY (C.)                |
| Hygiène et médecine préventive . . . . .                                                              | CATHALA (J.)               |
| Médecine de Travail . . . . .                                                                         | JOANNON (C.)               |
|                                                                                                       | DESOILLE (H.)              |

|                                                  |                            |
|--------------------------------------------------|----------------------------|
| Médecine légale . . . . .                        | PIEDELIEVRE (R.)           |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale . . | GAILLIARD (H.)             |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                | DE GAUDART D'ALLAINES (F.) |
| Pathologie exotique . . . . .                    | LAVIER (G.)                |
| Pathologie expérimentale et comparée . . . . .   | LEMAIRE (A.)               |
| Pathologie médicale . . . . .                    | MOREAU (R.)                |
| Pathologie et thérapeutique générales . . . . .  | DE GENNES (L.)             |
| Pharmacologie et matière médicale . . . . .      | HAZARD (R.)                |
| Physiologie . . . . .                            | BINET (L.)                 |
| Physique médicale . . . . .                      | STROHL (A.)                |
| Radiologie médicale . . . . .                    | DESGREZ (H.)               |
| Technique chirurgicale . . . . .                 | MOULONGUET (P.)            |
| Thérapeutique . . . . .                          | TURPIN (R.)                |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

### MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

| MM.                                     |                                              | MM.                                   |                                                  |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Anatomie . . . . .                      | CORDIER (J.-C.)<br>Pr. s. ch.                | Pathologie<br>chirurgicale . . . . .  | HUGUIER (J.)<br>LAURENCE (G.)<br>LEGER (L.)      |
|                                         | DEBEYRE (J.)                                 |                                       | OLIVIER (Cl.)                                    |
|                                         | DELMAS (A.)                                  |                                       | PADOVANI (P.)                                    |
| Anatomie<br>pathologique . . . . .      | Mlle GAUTHIER-<br>VILLARS (P.)<br>Pr. s. ch. |                                       | POILLEUX (M.)<br>ROUX (M.)<br>RUDLER (J.-C.)     |
|                                         | RUSSER (F.)                                  |                                       | VERNE (J.-M.)                                    |
|                                         | FASQUELLE (R.)                               | Pathologie<br>expérimentale . . . . . | MERKLEN (P.)<br>BERNARD (J.)<br>BOUDIN (G.)      |
| Bactériologie . . . . .                 | NEVOT (A.)                                   |                                       | CASTAIGNE (P.)<br>CONTE (M.)<br>DECOURT (J.)     |
|                                         |                                              |                                       | DOMART (A.)<br>DREYFUS (Gilbert)                 |
|                                         |                                              | Pathologie<br>médicale . . . . .      | FAUVERT (R.)<br>HAMBURGER (J.)<br>KOURILSKY (R.) |
| Biologie<br>médicale . . . . .          | BOURLIERE (F.)<br>ETTORI (J.)<br>Pr. s. ch.  |                                       | LAMY (M.)<br>MAURIC (G.)<br>MILLIEZ (P.)         |
|                                         | JAYLE (M.-F.)<br>Pr. s. ch.                  |                                       | PERRAULT (M.)<br>RAMBERT (P.)<br>THIEFFRY (St.)  |
|                                         | SCHAPIRA (G.)                                |                                       | TURIAF (J.)                                      |
| Dermato-<br>syphillographie . . . . .   | DEGOS (R.)<br>BULLIARD (H.)<br>Pr. s. ch.    | Pédiatrie . . . . .                   | LAPLANE (R.)<br>MARIE (J.)<br>LEVY (Mlle J.)     |
|                                         | COUJARD (R.)                                 |                                       | CHEYMOL (J.-H.)                                  |
|                                         | DESCLAUX (P.)                                | Pharmacologie . . . . .               | BARGETON (D.)<br>PARROT (J.-L.)<br>DOGNON (A.)   |
| Hydrologie . . . . .                    | DEBRAY (C.)<br>BOYER (J.)<br>DEPARIS (M.)    |                                       | Pr. s. ch.                                       |
|                                         | DEROBERT (L.)<br>GAULTIER (J.)               |                                       | DJOURNO (A.)<br>GOUGEROT (L.)                    |
| Médecine légale . . . . .               |                                              | Physiologie . . . . .                 | Psychiatrie . . . . .                            |
|                                         |                                              |                                       | BARUK (H.)                                       |
|                                         |                                              |                                       | Psychiatrie<br>infantile . . . . .               |
| Neurochirurgie . . . . .                | N...                                         | Stomatologie . . . . .                | MICHAUX (L.)                                     |
|                                         | SEZE (S. de)                                 |                                       | CHAPUT (Mme A.)                                  |
|                                         | GRASSET (J.)                                 | Thérapeutique . . . . .               | BROUET (G.)<br>Chargé d'enseig                   |
| Neurologie . . . . .                    | LEPAGE (F.)<br>MAYER (M.)<br>MERGER (R.)     |                                       |                                                  |
|                                         | RAVINA (J.)<br>VARANGOT (J.)                 |                                       |                                                  |
|                                         | OFFRET (G.)                                  | Urologie . . . . .                    | KUSS (R.)                                        |
| Ophtalmologie . . . . .                 | DESVIGNES (P.)<br>HALPHEN (E.)<br>Pr. s. ch. |                                       |                                                  |
|                                         | MADURO (R.)                                  |                                       |                                                  |
|                                         | MADURO (R.)                                  |                                       |                                                  |
| Parasitologie . . . . .                 | BRUMPT (L.)<br>CHABAUD                       |                                       |                                                  |
|                                         | ABOULKER (P.)                                |                                       |                                                  |
|                                         | BAUMANN (J.)                                 |                                       |                                                  |
| Parasitologie<br>coloniale ff . . . . . | GOSSET (J.)                                  |                                       |                                                  |
|                                         |                                              |                                       |                                                  |
|                                         |                                              |                                       |                                                  |
| Pathologie<br>chirurgicale . . . . .    |                                              |                                       |                                                  |
|                                         |                                              |                                       |                                                  |
|                                         |                                              |                                       |                                                  |

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*).

à titre permanent.

MIM.Clinique  
chirurgicale

AMELINE (A.)  
FUNCK-  
BRENTANO (P.)  
MENEGAUX (G.)  
PATEL (J.)  
SICARD (A.)

Clínique  
médicale

BOULIN (R.)  
BROUET (G.)  
CACHERA (R.)  
DELARUE (A.)  
GARCIN (J.)  
HAGUENAU (M.)  
LENEGRE (J.)

MM.

Clinique  
médicale . . .

MARCHAL (G.)  
MOUQUIN (M.)  
SOULIE (E.)

Clinique  
obstétricale . . .

DIGONNET (L.)  
ECALLE (G.)  
LACOMME (M.)  
SUREAU (M.)

Clinique  
ophtalmologique

RENARD (G.)  
AUBIN (A.)

Clinique  
urologique . . .

COUVELAIRE (R)

## MM.

Secrétaire de la Faculté ..... MOREL (J.)

Secrétaire-adjoint ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef . Docteur HAHN (A.).

Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),  
LAURENT (H.), LE NOIR (G.).

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI BENARD

Professeur de la Chaire de Clinique de l'Hôtel-Dieu

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Nous l'en remercions sincèrement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. DEPARIS

*Qui, malgré des occupations multiples a su réserver à un inconnu un accueil si cordial et a bien voulu lui fournir le sujet de cette thèse.*

*Nous lui en exprimons toute notre gratitude.*

Les ictères infectieux ont acquis depuis une quarantaine d'années une fréquence et une intensité particulières que ne connaissaient pas les contemporains de HANOT.

Pendant une période de douze années, comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 1936 et le milieu de l'année 1948, le Professeur E. CHABROL, dans son service de l'hôpital Saint-Antoine, n'a pas observé moins de 148 cirrhoses du foie avec ictère sur un total de 506 cas, soit une moyenne de 28,5 %. La fréquence annuelle de ces cirrhoses a été en augmentant durant les années d'occupation pendant lesquelles les contraintes du rationnement, s'ils causèrent bien des méfaits, eurent du moins cette conséquence heureuse de faire baisser considérablement le nombre des cirrhoses alcooliques. Si, en 1936, 85 cirrhotiques occupèrent les lits de ce service hospitalier, ils n'étaient plus que 35 en 1942 et leur nombre ira en diminuant jusqu'en 1945 où il ne sera plus que de 23.

Cependant cette année 1942, que marque la baisse progressive des cirrhoses alcooliques du foie, est aussi celle de l'entrée en scène de l'ictère épidémique, maladie à virus. Le nombre des cirrhoses avec ictère croît alors : de 18,7 % qu'il atteignait en 1936, il passe à 43 % en 1942 et atteint 52 % en 1945. Depuis, si ce pourcentage diminue, il ne fait que traduire malheureusement la nouvelle poussée de cirrhoses alcooliques qui sévit actuellement. En effet, le chiffre absolu représentant le nombre des cirrhoses avec ictère qui, de 1936 à 1947 n'a jamais dépassé 15, passe brusquement à 20 en 1948, année à laquelle se clôt cette statistique.

L'entrée en scène des virus épidémiques a bouleversé les conceptions du siècle dernier et permis de mettre un peu d'ordre dans le cadre confus des ictères infectieux que la découverte d'INADA et IDO, en 1914, avait déjà quelque peu simplifié. Les dizaines de milliers de cas qui ont été observés au cours de ces onze dernières années ont permis d'isoler une maladie ictérigène autonome, maladie à virus : l'hépatite épidémique. Ainsi se trouvent confirmées les conclusions posées dès 1920 par CHABROL et DUMONT à la suite de l'observation d'une curieuse épidémie familiale.

Bien des points restent obscurs cependant. Comment expliquer la genèse des cirrhoses chez les sujets atteints de cette maladie ictérigène ? Cirrhoses d'autant plus curieuses qu'elles apparaissent parfois chez des malades dont l'âge relativement jeune et l'absence d'antécédents pathologiques précis n'auraient jamais laissé supposer l'éventualité d'une telle évolution. L'étonnement s'accroît lorsque, bien souvent, contrairement à ce que les notions classiques faisaient prévoir, on constate que le gros foie et la grosse rate évoluent vers la guérison en quelques mois. Dans d'autres cas, c'est une hépatite chronique qui est observée avec les lésions de l'atrophie jaune aiguë.

Y a-t-il des relations entre ces formes cirrhogènes et l'hépatite épidémique ? Quelle est dans ces processus évolutifs la part du virus et celle du terrain morbide ? C'est ce qu'il est de notre propos d'étudier ici, ayant eu l'occasion de nous poser une telle question devant une jeune femme hospitalisée dans le service du Professeur DEPARIS en janvier dernier, et dont voici l'observation.

## OBSERVATION

---

Madame Des..., vingt-neuf ans, entre le 22 janvier 1951 dans le service du Professeur DEPARIS, à Bicêtre, pour un ictère infectieux accompagné d'une asthénie profonde.

Le début des troubles remonte à dix-sept jours. Il fut annoncé par un état de fatigue assez brusque, bientôt suivi de frissons, de courbatures, de malaises généraux avec céphalées et état vertigineux. Le lendemain matin le thermomètre marque 39° C; les troubles digestifs sont nets : l'anorexie est totale, la constipation tenace, l'haleine fétide. Ils se compliquent les jours suivants de vomissements bilieux répétés avec intolérance gastrique. L'asthénie est intense. Deux jours avant son admission à l'hôpital, soit 15 jours après le début des troubles, un ictère survient dans la nuit tandis que cède la fièvre.

### *Antécédents :*

Mariée, deux enfants bien portants. L'un né en 1944 et l'autre en 1946.

Une rougeole dans l'enfance.

Pleurésie séro-fibrineuse lors de la première grossesse. Après son premier accouchement qui a eu lieu à terme, elle se plaint d'un état général déficient qui motive son hospitalisation pendant deux mois à l'hôpital Cochin, puis son envoi en convalescence dans la maison de repos d'Issy-les-Moulineaux où elle séjourne deux mois encore.

Des pertes blanches visqueuses et filantes non fétides apparaissent trois mois après l'accouchement de 1946 qui met un terme à une grossesse normale. Elles cèdent à des injections vaginales antiseptiques.

Il y a trois mois, en octobre 1950, des pertes verdâtres apparaissent en même temps que surviennent des crises douloureuses salpingiennes qui nécessitent son hospitalisation à Pontoise où un traitement pénicilline-propidon est institué.

Par ailleurs cette femme de vingt-neuf ans n'a aucun passé entaché d'éthylisme; en dehors de la période qui a précédé son ictère, elle ne se souvient pas avoir jamais eu de vomissements ni manifesté aucune intolérance alimentaire quelconque. Mariée, elle élève ses deux enfants chez elle et ne manipule aucun toxique.

Elle est réglée régulièrement et attend ses règles dans quelques jours.

*Après son entrée à l'hôpital :*

On est tout d'abord frappé par l'état d'asthénie qui l'accable et qui va jusqu'à l'obnubilation.

Les téguments et les muqueuses témoignent de l'existence d'un ictère franc, généralisé, intense.

Cet ictère s'accompagne de constipation opiniâtre avec selles décolorées blanc mastic; les urines, très diminuées de volume, (250 cc) sont de teinte acajou.

La malade se plaint d'un prurit généralisé, intense, qu'elle supporte avec peine.

La langue est saburrale.

L'abdomen est souple. La percussion et la palpation mettent en évidence un foie douloureux, débordant largement le rebord costal et mesurant 21 cm sur la ligne mamelonnaire. Cette hépatomégalie s'accompagne d'une augmentation notable du volume de la rate qui déborde de deux travers de doigts les fausses côtes.

L'auscultation pulmonaire ne fait rien percevoir d'anormal; celle du cœur révèle seulement une bradycardie à 60 pulsations à la minute; la tension artérielle est à 12-8 au Vaquez.

L'examen du système nerveux est négatif.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Par contre on note l'existence de troubles de la crase sanguine : le TS est de 10' et le TC de 25'. Le signe du lacet n'est pas trouvé.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative.

Dans les jours qui suivent, des radiographies de la vésicule, sans préparation puis après repas gras, ne montrent absolument rien d'anormal. Les règles apparurent à leur date habituelle, le 23 janvier et persistèrent jusqu'au 26.

*Examens complémentaires :*

|                      |                                       |
|----------------------|---------------------------------------|
| Urée sanguine :      | 0,25 ‰ le 21 janvier                  |
| Cholestérol E        | 0,35                                  |
|                      | ———— = 0,27 le 21 janvier             |
| Cholestérol T        | 1,30                                  |
| Bilirubine directe : | 94 mg et 76 mg ‰ les 21 et 25 janvier |
| Glycémie :           | 0,96 ‰ le 25 janvier                  |
| Fibrinémie :         | 3,60 ‰ le 25 janvier                  |
| Prothrombinémie :    | 100 ‰ le 25 janvier                   |
| Fer sérique :        | 166 γ ‰ le 3 février 1951             |
| Urines :             |                                       |
| Sels biliaires :     | + le 24-1-51                          |
| Pigments biliaires : | + le 24-1-51                          |

*Epreuve de la galactosurie provoquée du 25 janvier 1951 :*

|             |        |        |        |
|-------------|--------|--------|--------|
| 8 h à 10 h  | 75 cc  | 45 ‰   | 3,35 g |
| 10 h à 12 h | 125 cc | 7,15 ‰ | 0,90 g |
| 12 h à 18 h | 80 cc  | 3,80 ‰ | 0,30 g |
| 18 h à 8 h  | 600 cc | 0      | 0      |
|             | ————   |        | ————   |
| Total :     | 880 cc |        | 4,55 g |

*Numération globulaire et formule leucocytaire :*

|                      |           |           |
|----------------------|-----------|-----------|
|                      | 25-1-51   | 5-2-51    |
|                      | —         | —         |
| Globules rouges :    | 3.800.000 | 4.260.000 |
| Hémoglobine :        | 75 ‰      | 80 ‰      |
| Globules blancs :    | 5.600     | 5.600     |
| Neutrophiles :       | 57 ‰      | 68 ‰      |
| Eosinophiles :       | 0 ‰       | 1 ‰       |
| Lymphocytes :        | 24 ‰      | 19 ‰      |
| Grands lymphocytes : | 12 ‰      | 3 ‰       |
| Monocytes :          | 7 ‰       | 9 ‰       |
| Plaquettes :         | 170.000   |           |

Résistance globulaire du 30 janvier 1951 :

Début de l'hémolyse à 4,6 ‰

Fin de l'hémolyse à 3 ‰

*Epreuve de l'hyperglycémie provoquée du 30 janvier 1951 :*

|            |          |            |          |
|------------|----------|------------|----------|
| 9 h :      | 0,87 g ‰ | 10 h. 45 : | 1,18 g ‰ |
| 9 h. 45 :  | 1,36 g ‰ | 11 h. 15 : | 1,10 g ‰ |
| 10 h. 15 : | 1,43 g ‰ | 12 h. 45 : | 0,93 g ‰ |

On peut donc conclure que :

- le mode d'installation,
- les examens complémentaires qui témoignent de l'altération fonctionnelle du foie,
- la présence d'une grosse rate associée à l'hépatomégalie évoquent le diagnostic d'ictère infectieux.

Les caractères du foie et de la rate, la prostration, sont en faveur d'une forme assez sévère, du type ictère cirrhogène.

*Evolution :*

Dans les premiers jours de février, l'état général s'améliore un peu, la malade est moins obnubilée.

La température se maintient entre 37° et 37°5.

La diurèse augmente progressivement et une crise urinaire se produit le 7 : le volume des urines des vingt-quatre heures est alors de 4 litres et il se maintiendra entre 3 litres et 3 l. 500 jusqu'au 15.

Mais l'ictère reste extrêmement foncé. Le prurit diminue. Le gros foie douloureux, la splénomégalie persistent.

Cependant, les examens complémentaires du 16 février et du 24 février 1951 montrent une amélioration des épreuves fonctionnelles.

*Epreuve de la galactosurie provoquée du 16 février 1951 :*

|               |         |         |         |
|---------------|---------|---------|---------|
| 8 h. à 10 h.  | 200 cc. | 6,80 ‰  | 1,35 g. |
| 10 h. à 12 h. | 180 «   | 4,5 «   | 0,80 «  |
| 12 h. à 18 h. | 110 «   | 0 «     | 0 «     |
| 18 h. à 8 h.  | 400 «   | 0 «     | 0 «     |
| <hr/>         |         | <hr/>   |         |
| 890 cc.       |         | 2,15 g. |         |

*Epreuve de l'eau* (200 g. d'eau) du 24 février 1951 :

|               |                  |   |
|---------------|------------------|---|
| 8 h. à 10 h.  | 125 cc. d'urines | 0 |
| 10 h. à 12 h. | 110 «            | 0 |
| 12 h. à 18 h. | 200 «            | 0 |
| 18 h. à 8 h.  | 1.300 «          | 0 |

---

1.735 cc.

L'amaigrissement s'accroît encore. Alors que le poids habituel est de 51 kg. 700, il est :

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| le 30-1-51 de 47 kg. 900 | le 11-2-51 de 46 kg. 150 |
| le 4-2-51 de 46 kg. 300  | le 18-2-51 de 45 kg. 200 |

Puis, en trois semaines, l'ictère pâlit progressivement et disparaît; cependant les urines restent hautes en couleur.

Le poids, à 45 kg. 700 le 25 février 1951, passe à 48 kg. 300 le 3 mars 1951.

La rate n'est plus palpable mais encore percutable.

L'hépatomégalie persiste mais est moins importante.

Les examens complémentaires montrent une amélioration progressive du fonctionnement hépatique et de l'état général.

L'examen du sang montre une amélioration dans le domaine de la crase sanguine. TS = 3; TC = 15.

Le 6 mars 1951, numération globulaire et formule leucocytaire :

|                      |           |                      |      |
|----------------------|-----------|----------------------|------|
| Globules rouges :    | 3.600.000 |                      |      |
| Hémoglobine :        | 70 %      | Lymphocytes :        | 10 % |
| Poly. neutrophiles : | 70 %      | Grands lymphocytes : | 4 %  |
| Poly. éosinophiles : | 4 %       | Monocytes :          | 10 % |

Le 8 mars 1951, le cholestérol monte à 2 g. 10 et la galactosurie provoquée donne les chiffres suivants :

|               |         |        |         |
|---------------|---------|--------|---------|
| 8 h. à 10 h.  | 125 cc. | 6,30 ‰ | 0,85 g. |
| 10 h. à 12 h. | 100 «   | 1,50 « | 0,15 «  |
| 12 h. à 18 h. | 100 «   | traces |         |
| 18 h. à 8 h.  | 1.000 « |        |         |

---

1.325 cc.

---

1 g.

La malade sort de l'hôpital et part en convalescence.



## L'HEPATITE EPIDEMIQUE

---

On tend à lui reconnaître actuellement deux grandes variétés : une forme bénigne et une forme maligne, chacune comportant un certain nombre de formes cliniques.

### I. — L'HEPATITE BENIGNE

Si certains points restent discutés, en particulier le problème de l'unicité ou de la pluralité des virus qu'il est encore impossible de résoudre actuellement, en l'absence d'une réaction spécifique, son individualité clinique et son autonomie n'en sont pas moins reconnues par tous.

Dans sa forme commune, elle revêt le tableau de l'ictère infectieux bénin, que nous ne décrirons pas.

Elle s'accompagne de profondes perturbations biologiques, témoins de l'atteinte fonctionnelle de la cellule hépatique, et qui mettent bien en évidence son caractère de maladie générale à prédominance hépatique. Les reins ne sont jamais touchés, mais les atteintes viscérales associées sont nombreuses : la pancréatite est fréquente et PAVEL a depuis longtemps mis l'accent sur la constance de la duodénite; la muqueuse gastrique elle-même ne serait pas indemne (HAVENS). Des altérations électrocardiographiques peuvent se rencontrer, liées semble-t-il, à des manifestations fonctionnelles; par contre, les modifications broncho-pul-

monaires sont bien plus importantes, signalées parfois par la constatation radiologique d'un infiltrat labile résistant aux antibiotiques et qui évoque le tableau des pneumonies atypiques (MARKOFF).

Le neurotropisme du virus, s'il se manifeste habituellement d'une façon discrète par la céphalée de la période prodromique, peut se traduire parfois par un syndrome méningé avec lymphocytose et hyperalbuminorachie (LANDOLT).

Les formes cliniques sont nombreuses. On distingue des formes douloureuses, œdémateuses, hémorragiques, prolongées, parmi lesquelles figure la forme à rechute isolée par CHABROL, SALLET et TÉTREAU. Des formes apyrétiques ou anictériques peuvent également se rencontrer.

Toutes ces formes, notons-le, sont reliées par le trait commun de leur bénignité.

#### LES SÉQUELLES.

Elles sont nombreuses et nous ne ferons que signaler la longue convalescence qu'une asthénie tenace rend parfois pénible, les séquelles vésiculaires variées, les ictères à répétition qui peuvent s'observer parfois chez des sujets prédisposés.

Nous nous arrêterons au contraire sur le développement possible — dans cette forme bénigne — d'un processus cirrhogène dont CHABROL, SALLET et TÉTREAU nous ont montré qu'il appartenait à l'évolution de la forme à rechute. Le foie et la rate sont volumineux, de consistance assez dure, peu sensibles.

La ponction-biopsie du foie met en évidence :

- des lésions interstitielles inflammatoires avec dislocation de l'architecture du lobule;
- des lésions parenchymateuses peu profondes mais très diffuses, n'affectant qu'exceptionnellement une topographie centro-lobulaire;

— la stase biliaire traduite parfois par la présence de thrombi.

Fait capital, l'hypertrophie hépato-splénique, si elle peut survivre à l'ictère, évolue en un à cinq mois vers la guérison dans l'immense majorité des cas.

## II. — LES FORMES MALIGNES

Face à l'hépatite épidémique, maladie bénigne, on tend à reconnaître l'existence de formes malignes qui rentreraient dans le même cadre nosologique.

Des épidémies particulièrement sévères et de pronostic redoutable ont en effet été observées : telle l'épidémie suédoise de 1927 que BERGSTRAND a bien étudiée et l'épidémie danoise de 1944-1945 que nous connaissons par les travaux d'ALSTED et de JERSILD.

A ces formes malignes, on reconnaît plusieurs aspects que l'on peut schématiser avec CACHIN sous trois rubriques d'inégale importance et qui, soulignons-le, n'appartiennent peut-être pas au même cadre nosologique. Ce sont :

1° *La forme aiguë fulminante*, qui répond dans ses grandes lignes au tableau de l'atrophie jaune aiguë du foie décrit par ROKITANSKY et FRÉRICHS, et plus récemment, en 1946, par LUCKE et MALLORY;

2° *L'ictère catarrhal aggravé*, caractérisé par un ictère banal et apyrétique qui tourne court et revêt brusquement le tableau de l'ictère grave.

Disons tout de suite que ces deux formes sont très rares en France et que nous manquons d'information à leur sujet. L'Europe centrale et les pays scandinaves paient un lourd tribut à la forme fulminante. Quant à l'ictère aggravé, il n'est peut-être là que dans un cadre d'attente. Des observations en ont été rapportées par

DECOURT, par DE GENNES, par CHABROL qui en a compulsé 12 cas en cinq ans.

3° *Les formes subaiguës cirrhogènes*, bien plus importantes et souvent rencontrées en France au cours de ces dernières années, ainsi que nous l'avons déjà mentionné, et que nous étudierons spécialement au cours de cet ouvrage. Signalées antérieurement en France sous les noms divers d'ictère grave prolongé cirrhogène (CHIRAY), de cirrhose subaiguë fébrile (JUSTIN-BESANÇON), de cirrhose de MOSSÉ-MALLORY-MARCHAND (FIESSINGER), elles ont été particulièrement étudiées par CHABROL et par CAROLI, et au Danemark par ALSTED et JERSILD.

Un ictère dont le début est banal se prolonge, s'accompagnant parfois de poussées fébriles intermittentes et de douleurs pouvant en imposer pour une lithiase. Tous les signes biologiques peuvent être en défaut pour distinguer cette affection maligne de la forme prolongée de l'hépatite bénigne. La ponction biopsie du foie a pour cette discrimination plus de valeur lorsqu'elle révèle une prolifération scléreuse étendue.

Au bout de plusieurs semaines un processus cirrhogène se démasque annoncé parfois par de petits signes cliniques tels qu'anorexie, amaigrissement, dégoût pour le tabac, asthénie, apparition insidieuse d'œdèmes des membres inférieurs ou d'une ascite qui, si elle apparaît généralement à bas bruit, n'en peut pas moins, dans certains cas, survenir brutalement dans un tableau pseudo-occlusif.

Les œdèmes, la circulation collatérale se développent alors. Le foie s'atrophie progressivement et l'évolution se fait en trois à neuf mois vers la mort dans la cachexie, annoncée par l'apparition d'une torpeur progressive et d'hémorragies profuses. Chaque épidémie a sa note particulière et c'est là un tableau schématique. Dans son ensemble il répond à la description que fit

BERGSTRAND de l'atrophie subaiguë du foie après l'épidémie de 1927 qu'il lui fut donné d'observer en Suède.

Ces formes atrophiques sont les plus fréquentes, mais il en est d'autres, hypertrophiques. En particulier celle décrite par CHABROL en 1933 sous le nom de cirrhose atrophique avec hyperplasie nodulaire et dont l'aspect fait penser à l'adéno-cancer. Des formes hyper-splénomégaliqes ont même été observées qui réalisaient le syndrome de Banti (CAROLI-FISHER).

Au point de vue anatomique :

— L'atrophie subaiguë du foie réalise le tableau classique depuis les travaux de BERGSTRAND en 1927 et de LEPEHNE l'année suivante et caractérisé essentiellement par une nécrose centro-lobulaire et l'apparition de néo-canalicules périphériques encerclés par des éléments inflammatoires jeunes, aux frontières du tissu nécrosé.

— La cirrhose atrophique avec hyperplasie nodulaire est caractérisée non pas tant par la nécrose centro-lobulaire que par les foyers d'hyperplasie parenchymateuse nodulaire émergeant d'un tissu de nécro-sclérose et, à la périphérie des zones nécrosées, une énorme quantité de néo-canalicules.

Quelles sont les relations de ces formes cirrhogènes avec l'hépatite épidémique ? N'en constituent-elles qu'une simple forme clinique ou bien leurs facteurs étiologiques sont-ils distincts ? Quel est le substratum de leur malignité ? Autant de questions que nous aurons à envisager.

Nous diviserons notre étude en deux grandes parties :

- la première sera consacrée à l'étude de l'élément infectieux;
- la seconde s'attachera à dégager les facteurs qui appartiennent au « terrain ».



## *PREMIERE PARTIE*

### **L'ELEMENT INFECTIEUX**

---

#### **I. — LE VIRUS**

Disons-le tout de suite : on ne l'a jamais vu. Le microscope électronique n'a jusqu'alors été d'aucun secours pour le déceler.

Quant à la transmission à l'animal elle n'a pu être réalisée que de façon très épisodique et nullement convaincante. Certes l'inoculation de liquide duodénal a été tentée sur le porc par ANDERSEN et PENDL, sur la souris par HALLGREN, sur le rat par MAC-CALLUM, sur le singe par FINDLAY et même sur le canari; elle a provoqué une affection généralement mortelle et des lésions histologiques du foie, mais dont l'interprétation reste controversée. Ces expériences n'ont d'ailleurs pas été confirmées pour l'instant malgré l'adjonction d'interventions susceptibles de diminuer la résistance des animaux. SIEDE, MEDING et LOUZ ont essayé de cultiver le virus; ils seraient parvenus à leur fin en utilisant l'embryon de poulet, cette culture de tissus parfaitement stérile et qui répond aux besoins des ultra-germes dont le développement exige la présence de cellules vivantes. Mais leurs expériences n'ont été confirmées ni par HAVENS, ni par NEEFE.

Aussi est-ce en définitive de l'expérimentation sur l'homme que viennent la plupart des résultats utilisables. Cette étude fut poursuivie pendant des années et

sur une grande échelle. La transmission de la maladie à des volontaires a été réalisée par la voie digestive à partir de filtrats de liquide duodénal ou d'urines prélevées en période préictérique par HAVENS; à partir des matières fécales par FINDLAY et VILLCOX; à partir de sérum d'ictérique par DRILL et PAUL. Des résultats plus inconstants ont été obtenus à partir de mucus du naso-pharynx.

Au terme de ces travaux et après des recherches immunologiques faites par différents auteurs il semble qu'il faille admettre l'existence de deux virus :

- le virus IH (*infectious hepatitis*) agent de l'hépatite épidémique;
- le virus SH (*sérum homologous hepatitis*) responsable de l'hépatite dite du sérum homologue ou hépatite d'inoculation. Ces deux virus, voisins, se distingueraient par les caractères suivants :

|                                 | Virus IH                                              | Virus SH                                                                                             |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | —                                                     | —                                                                                                    |
| Incubation .....                | 15-60 jours                                           | 60 à 140 jours                                                                                       |
| Résistance à la chaleur .....   | 56°C. pendant 30 minutes                              | 56°C. pendant 60 minutes                                                                             |
| Inoculation expérimentale ..... | Voie orale et parentérale                             | Voie parentérale seulement                                                                           |
| Présence dans les selles .....  | En période aiguë seulement                            | Jamais                                                                                               |
| Présence dans le sérum .....    | En période aiguë                                      | Dès l'inoculation                                                                                    |
| Immunité .....                  | Directe                                               | Directe                                                                                              |
| Agents de transmission .....    | Le lait, les aliments, l'air ? (mucosités pharyngées) | Prise de sang<br>Injection I. M. ou I. V.<br>Excoriation cutanée<br>Hypothèse d'un insecte piqueur ? |

Cependant ces conclusions sont toujours controversées. L'absence d'une réaction sérologique spécifique analogue à la réaction de Paul et Bunnell dans la mononucléose infectieuse ne permet pas de trancher le débat.

La question de l'unicité ou de la pluralité des virus ictérigènes reste donc posée et le problème étiologique de l'hépatite épidémique est en suspens; *a fortiori* l'est-il pour les formes subaiguës cirrhogènes.

Certes, nous ne contesterons pas qu'un virus puisse être à leur origine, et nous n'insisterons pas sur l'exceptionnelle observation de cirrhose hypertrophique avec grosse rate que GARNIER et REILLY ont vu se développer au lendemain d'une spirochétose ictérigène. Mais quel est le virus responsable ? Celui de l'hépatite épidémique ? Comment expliquer alors sa malignité dans certaines épidémies ?

C'est un fait que les formes subaiguës cirrhogènes s'observent parfois au cours d'une épidémie banale mais c'est très inconstant. On peut alors invoquer une exaltation de virulence du germe, ce qui serait en accord avec l'opinion de beaucoup d'auteurs selon laquelle les formes graves se rencontreraient surtout à la fin des épidémies de formes bénignes. Cependant cette explication est par trop insuffisante; certaines épidémies restent bénignes et surtout, nombre d'épidémies sont constituées exclusivement de cas malins.

Faut-il alors voir là la marque d'une nocivité plus grande du virus SH comme le voudraient certains ? Il est incontestable que des formes malignes s'observent au cours de la maladie d'inoculation. D'autre part il semble que l'hépatite due au virus SH soit plus sévère que celle dont le virus IH est responsable. On peut rappeler à ce sujet une observation ancienne de MULLER rapportant le cas d'un médecin qui, inoculé accidentellement à l'autopsie d'un malade décédé d'un ictère grave arsénical, est mort lui-aussi d'une atrophie jaune

aiguë du foie. Plus récemment CAROLI nous a fait connaître les modalités de l'épidémie dont le guérisseur de Châteauroux se rendit responsable à la suite d'injections I.V. de « Felena » : la mortalité fut en effet très élevée et atteignit 21 % sur un nombre total de 70 cas. Cependant toutes ces observations sont d'un bien faible secours pour cette thèse car l'identité du virus dont elles relèvent avec le virus S H n'est absolument pas démontrée; un virus ictérigène fut introduit par voie sanguine, là s'arrêtent les faits certains. Quelle était sa nature, nul ne peut l'affirmer.

En regard de ces faits, les arguments abondent qui montrent les discordances entre l'hépatite bénigne et les formes graves. Nous allons les examiner à la lumière des observations françaises et surtout danoises.

S'appuyant sur une statistique de 136 cas dont 82 bénins et 54 malins, ALSTED compare les résultats que lui fournit l'enquête étiologique et obtient les chiffres suivants :

|                                  | Cas bénins |        | Cas malins  |         |
|----------------------------------|------------|--------|-------------|---------|
|                                  | Hommes     | Femmes | Avec survie | Mortels |
| Aucune étiologie retrouvée ..... | 28         | 29     | 25          | 27      |
| Contagion .....                  | 11         | 3      | 1           | 0       |
| Arsénothérapie .....             | 0          | 3      | 0           | 0       |
| Syphilis .....                   | 1          | 1      | 0           | 0       |
| Grossesse .....                  | 0          | 2      | 1           | 0       |
| Diabète .....                    | 1          | 3      | 0           | 0       |
|                                  | 41         | 41     | 27          | 27      |

Ainsi dans les cas bénins une étiologie précise est retrouvée 25 fois sur 82, soit dans 31 % des cas, sur ces 25 cas un contact avec un patient atteint d'hépatite est prouvé 14 fois, soit dans 17 % des cas. Dans les formes malignes au contraire, ce n'est que dans 2 cas

seulement sur un total de 54, soit 3,7 %, qu'un fait étiologique précis put être retrouvé et encore sur ces deux cas notons que la contagion n'a été établie qu'une seule fois, ce qui peut ne traduire qu'une simple coïncidence.

Ce tableau comparatif semble bien montrer qu'il ne s'agit pas de deux formes d'une même infection. En définitive ALSTED en vient à se demander s'il s'agit bien d'une maladie infectieuse. C'est un fait cependant que le nombre des atrophies du foie s'est considérablement accru depuis l'entrée en scène des virus ictérigènes. Aussi JERSILD pense-t-il que ces formes reconnaissent à leur origine un virus spécial différent de celui de l'hépatite épidémique.

Ces résultats concordent avec les conclusions de CHABROL et FALLOT en France. Eux aussi s'étonnent que la chronologie des 30 ictères cirrhogènes curables de l'hépatite épidémique qu'il leur a été donné d'observer, se soit montrée fort différente de la répartition des atrophies subaiguës et des cirrhoses de LAENNEC post-ictériques recueillies au nombre de 15 de 1936 à 1948. Loin de subir l'influence des vagues d'assaut de l'épidémicité, ces cirrhoses se sont succédées à des intervalles sensiblement égaux en l'espace de 12 ans. Il en fut de même pour l'éclosion de 15 ictères à répétition associés à une cirrhose hypertrophique du foie.

Ces constatations laissent à penser que, quoiqu'il en soit de la nature des virus ictérigènes en cause, il ne sont pas les seuls responsables des cirrhoses que l'on voit se développer au lendemain des jaunisses. Selon les idées de CHABROL, ce rôle adjuvant est joué par des infections biotropiques d'origine intestinale.

## II. — LES INFECTIONS BIOTROPIQUES D'ORIGINE INTESTINALE

L'idée d'une relation entre l'ictère et les germes d'origine intestinale est ancienne. Le colibacille et les germes typhique et paratyphiques occupent la première place dans la pathogénie des ictères selon les conceptions doctrinales du début du siècle. Cette étiologie passe ensuite tout à fait au second plan, après la découverte en 1914 de « *Spirochaeta ictero-hemorrhagiae* » par INADA et IDO, et la publication en 1920, du mémoire où, étudiant 1.100 cas d'ictères recueillis dans leur centre d'armée de Bar-le-Duc, GARNIER et REILLY déclarent n'avoir rencontré que quatre fois un ictère typhique ou paratyphique nettement catalogué.

S'il n'est plus alors retenu comme cause nécessaire et suffisante, le facteur intestinal garde cependant ses droits et différents auteurs montrent son rôle dans la prolongation de la maladie. C'est la thèse qui est défendue en 1934 par CHIRAY, ALBOT et BOSQUET et, en 1939, par LENÈGRE, ALBOT et DUPUY lorsqu'ils étudient la pathogénie de l'ictère catarrhal prolongé. Les premiers retrouvent une stase iléale importante dans tous leurs cas d'ictère catarrhal prolongé, tandis que les seconds apportent au dossier une observation particulièrement démonstrative puisqu'une stase iléale importante à la 8<sup>e</sup> heure a pu être mise en évidence plusieurs mois avant l'apparition de la jaunisse.

L'apparition des virus épidémiques a-t-elle définitivement réduite à néant la vieille doctrine qui rapportait aux germes de la série éberthienne le déterminisme des ictères infectieux ? Il ne le semble pas si l'on en croit une statistique de MEERSSEMAN relative à 250 cas de jaunisses observées en 1941 dans les formations militaires du Sud-Est. 30 % de ces ictères avaient été souli-

gnés par une diarrhée fébrile et un séro-diagnostic positif à des taux valables vis-à-vis de l'Eberth et des paratyphiques. Ces agglutinations sont-elles le reflet d'une vaccination antérieure, les témoins d'une infection secondaire ou d'un germe de sortie ? On peut le penser, mais cette coïncidence n'en est pas moins curieuse d'autant plus que, voici peu de temps, des guérisons d'ictères par la chloromycétine auraient été obtenues. De leur côté, les auteurs lyonnais, et notamment GUICHARD, n'ont-ils pas signalé récemment qu'au cours d'une épidémie familiale d'ictères bénins, le séro-diagnostic a été positif au taux de 1 % pour le bacille de Flexner ?

Tous ces faits mettent bien en évidence l'action de la flore bactérienne intestinale sur la glande hépatique. Action que l'on évoque d'autant plus facilement que l'on sait que le duodénum, le cholédoque, le pancréas sont toujours frappés à des degrés variables au cours de la maladie infectieuse générale que représente l'ictère épidémique. Les succès obtenus depuis l'avènement de la mycothérapie confirment ces données. Nous en donnerons deux exemples que nous emprunterons aux observations publiées par CHABROL :

#### PREMIÈRE OBSERVATION.

Un prisonnier de guerre, âgé de quarante-trois ans, éprouve brusquement, en avril 1942, des douleurs abdominales accompagnées de diarrhée, de frissons, de fièvre, que complique presque aussitôt un ictère prononcé. Ce dernier persiste sept à huit semaines et ne s'efface que lentement. Tout semble rentré dans l'ordre lorsque successivement :

— en janvier 1943

— en juin 1946

— en mai 1943

— en février 1947

quatre autres poussées de fièvre et d'ictère se reproduisent avec la même allure que l'accès initial, mais cette fois laissent derrière elles une jaunisse discrète. « Depuis le mois de janvier 1943, je n'ai pas cessé d'être jaune », dit le malade.

Lors de l'examen du 19 février 1947, on est frappé du volume et de la dureté du foie qui mesure 25 cm. sur la ligne mamelonnaire et n'est pas sensible au palper. La rate est perceptible sur 14 cm. et peut être perçue à quatre travers de doigt au-dessous du gril costal. Les matières fécales sont nettement décolorées, les urines riches en pigments, le prurit marqué. Une cholécystostomie est conseillée, qui permet d'explorer les voies biliaires : on ne trouve aucune concrétion mais l'angiocholégaphie révèle que dans son trajet pancréatique le cholédoque est filiforme et offre une dilatation ampullaire sus-jacente. Lors de la radiomanométrie, le rétrécissement n'est franchi par la substance opaque que sous la pression considérable de 100 cc. d'eau.

Le drainage de la vésicule qui n'avait donné issue qu'à une bile très pâle, n'amenant aucun résultat, une cholédoco-duodénostomie est pratiquée le 13 août 1947. En quinze jours, elle provoque la disparition de l'ictère, la chute du taux des pigments biliaires dans le sang de 167 à 57 mg.  $\%$  et, en septembre, le volume du foie et de la rate a subi une régression sensible. Au début de décembre, le foie et la rate ne sont plus palpables.

Du mois d'août 1947 à 1950, trois poussées fébriles accompagnées d'ictère se reproduisirent, qui avortèrent chaque fois sous l'action de la pénicilline. Bien que la glande hépatique fut cirrhosée et encore très hypertrophiée, la pénicilline exerça une influence très nette sur son volume et sur l'allure de la courbe thermique. Au lendemain d'une cure, la matité du foie fut réduite de 29 à 20 cm.

N'est-il pas permis de penser que, dans cette observation d'ictère à répétition, le virus initial a été depuis longtemps hors de cause et que des germes infectieux secondaires en date et pénicillinosensibles ont été les facteurs de la maladie prolongée et intermittente ?

Voici une seconde observation relative à une hépatite d'inoculation :

DEUXIÈME OBSERVATION.

Une malade diabétique qui s'était confiée aux soins du guérisseur de Châteauroux, fit à la suite d'injections intraveineuses d'un produit à base de fluor, le « Felena », pratiquées sans aucune aseptie, une hépatite avec ictère dont elle semblait guérie au bout de deux mois. Un abcès de la fesse, qui survint alors chez cette diabétique, fut le prétexte de plusieurs injections de pénicilline. Trente jours plus tard, soit trois mois après la guérison apparente de l'hépatite, un second ictère apparut qui pouvait faire incriminer le virus initial. Cependant, en moins d'une semaine, la streptomycine fit rétrocéder la fièvre parallèlement à la jaunisse; le foie qui débordait le gril costal d'un large travers de main, reprit en quelques jours ses dimensions normales.

Une action virolicide éventuelle de la streptomycine ne saurait être mise en cause; la médication de Waksman est sans action sur l'ultragerme, et l'on sait que des hépatites d'inoculation ont eu à leur origine des injections de cet antibiotique. Il s'agit donc bien d'une action sur les germes d'infection secondaire.

A la lumière de ces faits, on peut entrevoir peut-être pourquoi le processus cirrhogène habituellement curable de l'hépatite épidémique évolue parfois vers la chronicité. Qu'un virus épidémique ictérogène fragilise la glande hépatique, les infections d'origine intestinale transmises par la veine porte se grefferont d'autant mieux sur le foie et les voies biliaires. L'hépatite scléreuse « amorcée » par l'ictère épidémique serait complétée et réalisée d'emblée par les infections biotropiques.

Cette explication est valable pour les formes bénignes, mais peut-elle expliquer les épidémies malignes ? Cette conception semble difficile à admettre si l'on considère que souvent les formes bénignes et les formes malignes évoluent en épidémies séparées. D'autre part, pour intéressants que soient ces faits, il faut bien noter que l'hypertrophie du foie est la condition première

du succès des antibiotiques dans les cirrhoses avec ictère. La mycothérapie est vouée à l'échec lorsque la jaunisse se développe sur le fond d'une cirrhose atrophique.

CHABROL trouve l'explication de la malignité de ces formes dans l'existence de tares antérieures du foie, évoluant à bas bruit et qui, brusquement aggravées par l'ictère, sont révélées par lui. Les ictères cirrhogènes seraient en fait la plupart du temps des ictères « aggravants ». Ce qui nous mène au seuil de notre seconde partie, puisque désormais c'est d'une question de « terrain » qu'il s'agit.

---

## DEUXIEME PARTIE

### LE TERRAIN

---

#### I. — LE ROLE DES TARES ANTERIEURES DU FOIE LES VIRUS DE RENCONTRE

Commentant une statistique personnelle s'étendant sur une période de dix années et groupant un nombre total de 506 sujets atteints d'hépatite scléreuse, dont 146 avec ictère, CHABROL trouve dans l'analyse attentive de leurs antécédents que, dans les deux tiers des cas, la maladie était depuis longtemps sous roche.

C'est ce qui ressort du cas qu'il a publié en 1934 avec J. COTTET et J. HAMBURGER, de ce jeune homme qui fit une jaunisse qui bénéficia d'une cholécystostomie, cependant que le gros foie et la grosse rate reprenaient lentement leurs dimensions normales sous l'effet d'un traitement bismuthé. Ce malade était porteur, depuis l'enfance, d'une kératite double et d'une ostéopériostite du tibia.

Une seconde observation illustre ces faits : une jeune fille de dix-huit ans, manifestement atteinte de maladie hémolytique, à en juger par sa grosse rate et sa fragilité globulaire, contracte en 1942, lors d'une

épidémie locale, un ictère infectieux fébrile. Celui-ci transforma du tout au tout le tableau clinique en créant une angiocholécystite lithogène et une induration du foie que le drainage de la vésicule ne put modifier. La mort survint au milieu des signes de l'insuffisance hépatique hydropigène.

Ce sont là autant d'exemples d'ictères aggravants susceptibles de modifier l'évolution et les traits d'une hépatite latente évoluant à bas bruit depuis longtemps. Cette pathologie de superposition est particulièrement dangereuse pour le sujet porteur d'une tare hépatique plus ou moins profonde que l'alcoolisme chronique, les carences alimentaires, les nécroses toxiques ou microbiennes du foie, la lithiase, la grossesse et les intoxications professionnelles par le trinitrotoluène ou les dérivés des hydrocarbures, comme le dinitrophénol dans un cas publié par LAIGNEL-LAVASTINE, sont susceptibles de créer à bas bruit.

La conception doctrinale de CHABROL apparaît donc être la suivante :

— Que le virus s'abatte sur une glande saine, l'hépatite régressera tôt ou tard, donnant alors l'aspect évolutif de la cirrhose bénigne et curable de l'hépatite épidémique, ce qui est le cas de beaucoup le plus souvent rencontré. Si l'évolution est défavorable, c'est que les lésions consécutives au processus cirrhogène initial ont été rendues indélébiles par les retouches successives d'une intervention secondaire et fébrile sans cesse renouvelée, ainsi que l'observation de ce prisonnier de guerre rapportée précédemment en témoigne.

— Que le virus se fixe sur un foie adultéré à bas bruit par une des multiples causes que nous avons évoquées tout à l'heure, et l'hépatite chronique se constitue.

Ces conceptions sont séduisantes et ont l'avantage de donner une explication logique d'un grand nombre

de faits. Elles ne répondent pas cependant à toutes les questions. Elles limitent le problème qui nous occupe, — à ce titre leur intérêt est certain — mais elles ne le résolvent pas.

Remarquons tout d'abord qu'invoquer une tare hépatique « latente » est une chose, en prouver l'existence en est une autre. Dans les cas frustes, une telle preuve est déjà souvent malaisée à établir anatomiquement; c'est dire les difficultés rencontrées avec les seules ressources de la clinique. Certes on peut prétendre que la cirrhose est en fait plus fréquente qu'on ne le croit en prétextant des discordances révélées par la confrontation des statistiques des cliniciens et des anatomo-pathologistes : sur 20.135 malades hospitalisés à Bucarest, I. PAVEL et H. PAPPA trouvent cliniquement un pourcentage de 1,42 % de cirrhose atrophique, tandis qu'en se reportant aux examens nécropsiques cette proportion s'élève à 8,6 %. La statistique de Zurich, due à MEYENBURG et P. ROBERT, qui porte sur 1.291 autopsies, signale 131 cas de cirrhoses, cette proportion de 10,5 % s'élève à 12,56 % si on ne considère que les adultes.

Ce ne sont là que des notions générales. Elles permettent de se faire une opinion sur la fréquence des cirrhoses latentes, mais ne prouvent pas l'existence d'une telle lésion dans tel ou tel cas particulier.

Cependant, notons-le, ces forts pourcentages portent sur des autopsies. Ils peuvent avoir leur intérêt pour expliquer, dans une certaine mesure, l'étiologie des cirrhoses post-ictériques observées chez les gens âgés. Mais chez les sujets jeunes dans les antécédents desquels on ne retrouve aucun facteur pouvant évoquer l'existence d'une atteinte hépatique ? et quand bien même on en trouverait, s'ils sont discrets, et ne s'accompagnent d'aucun signe clinique, comment faire la preuve de leur rôle dans la genèse de l'affection ?

Sans négliger, loin de là, l'existence des faits précédents, on est bien obligé d'admettre qu'à côté des ictères révélateurs, il y en a qui véritablement sont générateurs de cirrhose et dont l'évolution relève — au moins en partie — d'autres causes que celles qui ont été invoquées jusqu'ici.

## II. — LES CONDITIONS HYGIENIQUES, L'ÂGE, LE SEXE

### 1° LES FATIGUES ET L'INTEMPÉRANCE.

Les répercussions possibles de la consommation d'alcool et des fatigues sur le développement ultérieur des cirrhoses après hépatite, ont été étudiées par GARDNER et ses collaborateurs sur les troupes américaines d'occupation en Allemagne.

Ce travail porte sur l'observation de 114 patients qui avaient contracté une hépatite épidémique six mois à un an auparavant, et qui durent être hospitalisés de nouveau. Sur 114 patients réhospitalisés, 68 au moment de leur sortie, six mois à un an auparavant, ne présentaient aucun signe clinique ni biologique d'atteinte hépatique; les 46 autres avaient quitté l'hôpital avec une hépatite résiduelle.

Ces 114 patients sont classés en deux groupes :  
— le premier de 68 sujets « présumés guéris »;  
— le second de 46 membres « convalescents ».

Le groupe total est également divisé comme suit :

- 28 sujets sont classés comme gros buveurs;
- 23 sujets sont classés comme buveurs modérés;
- 35 sujets sont classés comme buveurs légers;
- 26 sujets sont classés comme abstinents;
- 2 ne sont pas classés pour insuffisance d'information.

Un second classement est opéré par rapport à l'activité physique pendant la période intercalaire considérée :

- 35 patients eurent une grosse activité;
- 40 patients eurent une activité modérée;
- 39 patients eurent une activité légère.

L'étude statistique de ces 114 cas montre que ni la quantité d'alcool ingérée ni l'activité physique exercée pendant la période comprise entre la sortie de l'hôpital et la réhospitalisation six à douze mois plus tard, n'ont eu de corrélation avec les séquelles hépatiques observées.

Le tableau ci-dessous en témoigne :

|                   | Nombre<br>de patients<br>dans le groupe | Nombre<br>de patients<br>porteurs de<br>séquelles | %    |
|-------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|------|
| ALCOOL :          |                                         |                                                   |      |
| Gros buveurs ...  | 28                                      | 12                                                | 42,8 |
| Buveurs modérés . | 23                                      | 11                                                | 47,9 |
| Buveurs légers .. | 35                                      | 7                                                 | 20,0 |
| Abstinentes ..... | 26                                      | 11                                                | 42,3 |
| ACTIVITÉ :        |                                         |                                                   |      |
| Forte .....       | 35                                      | 12                                                | 34,3 |
| Modérée .....     | 40                                      | 16                                                | 40,0 |
| Légère .....      | 39                                      | 13                                                | 33,4 |

Ainsi, les gros buveurs furent moins touchés que les abstinents; remarquons que le nombre à peu près égal de gros buveurs et d'abstinents rend légitime la confrontation de ces résultats statistiques.

Six patients étaient sortis de l'hôpital avec un foie palpable. L'hépatomégalie ne fut pas retrouvée lors de

leur réhospitalisation. Là encore ni l'alcool ingéré ni l'activité physique ne donnent l'explication du phénomène :

|                           | Période<br>entre la sortie et<br>la réhospitalisation | Alcool        | Activité |
|---------------------------|-------------------------------------------------------|---------------|----------|
| 1 <sup>er</sup> patient . | 11 mois                                               | Gros buveur   | Modérée  |
| 2 <sup>e</sup> «          | 7 «                                                   | «             | «        |
| 3 <sup>e</sup> «          | 10 «                                                  | Buveur léger  | Légère   |
| 4 <sup>e</sup> «          | 9 «                                                   | Buveur modéré | Forte    |
| 5 <sup>e</sup> «          | 8 «                                                   | «             | Légère   |
| 6 <sup>e</sup> «          | 8 «                                                   | Abstinent     | Modérée  |

Chez 5 sujets qui présentaient une hépatomégalie à leur retour, on obtint les résultats suivants :

|                             | Période<br>entre la sortie et<br>la réhospitalisation | Alcool        | Activité |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|---------------|----------|
| 1 <sup>er</sup> patient . . | 10 mois                                               | Gros buveur   | Forte    |
| 2 <sup>e</sup> «            | 6 «                                                   | «             | Modérée  |
| 3 <sup>e</sup> «            | 9 «                                                   | Buveur modéré | «        |
| 4 <sup>e</sup> «            | 8 «                                                   | «             | Forte    |
| 5 <sup>e</sup> «            | 11 «                                                  | «             | Légère   |

L'étude des tests fonctionnels du foie n'est pas plus démonstrative. L'auteur adopte, pour le test de Mac Lagan, le chiffre de 4 unités donné par le Centre d'étude de l'hépatite comme limite supérieure de la normale.

Voici les résultats obtenus sur les 24 patients dont le thymol-test était positif lors de leur réhospitalisation :

| Nombre de patients | Période intermédiaire | Unités au thymol-test |         |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
|                    |                       | Chiffres extrêmes     | Moyenne |
| ALCOOL :           |                       |                       |         |
| 9                  | Gros buveurs          | 6,3 — 4,3             | 5,3     |
| 6                  | Buveurs modérés       | 6,0 — 4,3             | 5,1     |
| 3                  | Buveurs légers        | 9,6 — 4,3             | 5,6     |
| 6                  | Abstinents            | 7,5 — 4,06            | 4,9     |
| <hr/>              |                       |                       |         |
| Total 24           |                       |                       |         |
| ACTIVITÉ :         |                       |                       |         |
| 8                  | Forte                 | 7,12 — 4,06           | 5,5     |
| 10                 | Moyenne               | 9,6 — 4,3             | 6,4     |
| 6                  | Légère                | 7,5 — 4,3             | 5,1     |
| <hr/>              |                       |                       |         |
| Total 24           |                       |                       |         |

Comparaison des séquelles hépatiques dans le groupe des « présumés guéris » (68 patients) et le groupe des « convalescents » (46 patients) par rapport à l'alcool et la fatigue :

|                | Présumés guéris    |                  | Convalescents      |                  | Total              |       |
|----------------|--------------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|-------|
|                | Nombre de patients | % dans le groupe | Nombre de patients | % dans le groupe | Nombre de patients | %     |
| ALCOOL :       |                    |                  |                    |                  |                    |       |
| Gros buv. ...  | 9                  | 13,2             | 3                  | 6,6              | 12                 | 10,5  |
| Buv. moyens .  | 6                  | 8,8              | 5                  | 10,8             | 11                 | 9,6   |
| Buv. légers .. | 7                  | 10,2             | 0                  |                  | 7                  | 6,2   |
| Abstinents ... | 6                  | 8,8              | 5                  | 10,8             | 11                 | 9,6   |
|                | <hr/>              | <hr/>            | <hr/>              | <hr/>            | <hr/>              | <hr/> |
|                | 28                 | 41,0             | 13                 | 28,2             | 41                 | 35,9  |
| ACTIVITÉ :     |                    |                  |                    |                  |                    |       |
| Forte .....    | 8                  | 11,7             | 4                  | 8,7              | 12                 | 10,5  |
| Moyenne ....   | 9                  | 13,2             | 7                  | 15,2             | 16                 | 14,1  |
| Faible .....   | 11                 | 16,1             | 2                  | 4,3              | 13                 | 11,3  |
|                | <hr/>              | <hr/>            | <hr/>              | <hr/>            | <hr/>              | <hr/> |
|                | 28                 | 41,0             | 13                 | 28,2             | 41                 | 35,9  |

Ces chiffres montrent bien que, six à douze mois après leur hépatite, les gros buveurs d'alcool ne présentèrent pas plus de séquelles hépatiques que les buveurs légers ou les abstinents. Ceci est vrai aussi bien de ceux qui étaient sortis avec toutes les apparences de la guérison que de ceux qui avaient été considérés comme convalescents. Bien plus, on constate ce fait curieux que les séquelles sont plus fréquentes dans le premier groupe (41 %) que dans le second (28,2 %).

Que penser de ces résultats ? Ils ne cadrent pas avec toutes les notions admises sur le rôle étiologique attribué à l'alcool dans la genèse des cirrhoses. La diminution de fréquence des cirrhoses alcooliques pendant les années d'occupation et leur augmentation actuelle attestent cependant le bien fondé de la conception classique, du moins dans une large part. Notons également que ces résultats sont différents de ceux rapportés par BARKER, CAPPS et ALLEN. Comment expliquer ces divergences ?

Peut-être faut-il les attribuer, avec GARDNER, au fait que les hépatites observées sur les troupes d'occupation en Allemagne atteignaient des sujets bien nourris et dont les conditions physiques et hygiéniques étaient satisfaisantes, alors que les troupes étudiées par BARKER dans les théâtres d'opérations méditerranéens ou du Pacifique avaient été soumises pendant longtemps aux fatigues de la guerre et ne disposaient que de rations insuffisantes.

Le facteur alimentaire pourrait donc jouer un rôle ?

C'est d'ailleurs par un mécanisme qui entre dans le cadre des carences alimentaires que l'on a voulu expliquer le rôle de l'éthylisme dans la genèse des cirrhoses.

## 2° LE FACTEUR ALIMENTAIRE.

Nous ne ferons que signaler les expériences qui, après les recherches de BEST, de CHANNON, de TUCKER sur l'infiltration graisseuse du foie et la protéinothérapie lipotrope, ont permis à GYORGY et GOLDBLATT, à BLUMBERG et MAC CALLUM d'obtenir des hépatites scléreuses chez les rats privés de méthionine, de cystine et de choline. Nous rappellerons la fréquence avec laquelle la dégénérescence et la cirrhose du foie sont observées dans les régions de l'Inde et du Continent noir dont les habitants ne disposent que d'une nourriture monotone ne comportant pas la moindre trace de viandes, de poissons, de légumes verts ni de fruits. Un tel régime poursuivi pendant des années ne peut être que propice au développement des hépatites observées par GYORGY et GOLDBLATT sur le rat et qui aboutissent au tableau des cirrhoses de famine.

Dans nos milieux européens cependant, les régimes subis par les déportés de Dachau et Buchenwald n'ont guère engendré que des œdèmes de famine bien étudiés en 1945 par JUSTIN-BESANÇON. Peut-être furent-elles trop brutales ou trop brèves, ne se conformant pas, en cela, à la double nécessité que Noël FIESSINGER invoquait pour expliquer la genèse des cirrhoses : « Petite cause — longtemps ».

Nous ne nous attarderons pas à détailler tous les régimes bizarres qui peuvent provoquer la sclérose hépatique. Nous rappellerons simplement le rôle que l'on attribue aux épices dans la genèse des cirrhoses infantiles observées aux Indes dans les classes aisées. Cette interprétation n'est guère possible dans nos pays.

Ce semble pourtant bien être une carence alimentaire en protides qui engendra pour une part l'atrophie ictéro-œdémateuse du foie chez une malade ictérique dont CHABROL publia l'histoire en 1947 avec FALLOT et

BERGERON, et qui fut guérie après de longs jours de protéinothérapie.

Mais ces faits sont bien rares, et il faut convenir que les malades que nous avons l'occasion d'observer bénéficient d'une ration alimentaire suffisante en quantité et en qualité. Le facteur alimentaire ne saurait donc être qu'un facteur adjuvant occasionnel, à peu près jamais rencontré en France chez nos malades.

### 3° L'ÂGE ET LE SEXE.

Ils exercent une influence indiscutable sur la malignité des hépatites. Les études de JERSILD et de ALSTED sont très démonstratives.

Ces études statistiques permettent de faire un certain nombre de remarques suggestives :

#### *a) Quant au sexe :*

L'hépatite bénigne se répartit également entre les hommes et les femmes.

L'hépatite maligne de 1944-1945 n'atteint que 3 hommes pour 51 femmes dans la statistique d'ALSTED. Notons en outre que ces 3 hommes ont survécu alors que 24 femmes sur 51 sont décédées de leur hépatite. Déjà en Suède, lors de l'épidémie de 1927, BERGSTRAND avait trouvé que 72 % des hépatites malignes survenaient chez la femme.

#### *b) Quant à l'âge :*

Car il est remarquable de constater que si l'hépatite bénigne atteint les sujets jeunes, ce sont uniquement les femmes ayant dépassé quarante-cinq ans et plus particulièrement celles dont l'âge se situe entre quarante-cinq et soixante-quinze ans qui sont atteintes d'hépatite maligne, lors de ces curieuses épidémies. BERGSTRAND lui aussi avait noté la fréquence des formes sévères chez les femmes de plus de quarante-cinq ans.

a) INCIDENCE DE L'ÂGE SUR LES HÉPATITES (ALSTED)

| <i>Hépatites bénignes</i> |        |         |         |
|---------------------------|--------|---------|---------|
| Age                       | Hommes | Femmes  | Total   |
| 0-14 .....                | 3      | 2       | 5       |
| 15-24 .....               | 11     | 11      | 22      |
| 25-34 .....               | 22     | 10      | 32      |
| 35-44 .....               | 2      | 4       | 6       |
| 45-54 .....               | 2      | 8       | 10      |
| 55-64 .....               | 1      | 2       | 3       |
| 65-74 .....               | 0      | 3       | 3       |
| 75-84 .....               | 0      | 1       | 1       |
| > 85 .....                | 0      | 0       | 0       |
|                           | 41     | 41      | 82      |
| <i>Hépatites malignes</i> |        |         |         |
| 0-14 .....                | 0      | 0       | 0       |
| 15-24 .....               | 0      | 0       | 0       |
| 25-34 .....               | 0      | 2 (0)   | 2 (0)   |
| 35-44 .....               | 0      | 1 (0)   | 1 (0)   |
| 45-54 .....               | 0      | 14 (7)  | 14 (7)  |
| 55-64 .....               | 1 (1)  | 13 (5)  | 14 (6)  |
| 65-74 .....               | 2 (2)  | 16 (9)  | 18 (11) |
| 75-84 .....               | 0      | 4 (3)   | 4 (3)   |
| > 85 .....                | 0      | 1 (0)   | 1 (0)   |
|                           | 3      | 51 (24) | 54 (27) |

Les chiffres entre ( ) indiquent les cas mortels.

Quelles conclusions évoquent ces constatations ?

Nous renvoient-elles à la notion de tares latentes chez des sujets dont le foie aurait d'autant plus de chances d'être atteint qu'ils ont vécu plus longtemps ? A ce sujet, il faut rappeler les travaux de ROUSSY et VERNES qui, sur une statistique de 2.050 autopsies pratiquées sur des sujets dont l'âge évoluait entre soi-

b) INCIDENCES DU SEXE SUR LES HÉPATITES (ALSTED)

|                       | Hommes | Femmes | Total |
|-----------------------|--------|--------|-------|
| Hépatites bénignes .. | 41     | 41     | 82    |
| Hépatites malignes :  |        |        |       |
| — avec survie ....    | 3      | 27     | 27    |
| — mortelles .....     | 0      | 24     | 27    |
| Total .....           | 44     | 92     | 136   |

c) RÉPARTITION DE L'ÂGE  
DES SUJETS ATTEINTS D'HÉPATITE (JERSILD)

| Âges          | Hépatites<br>chroniques | Hépatites<br>aiguës | Cas<br>mortels |
|---------------|-------------------------|---------------------|----------------|
| 0-14 .....    | 2                       | 43                  | 0              |
| 15-30 .....   | 6                       | 188                 | 0              |
| 31-40 .....   | 6                       | 76                  | 3              |
| 41-50 .....   | 30                      | 41                  | 8              |
| Plus de 50 .. | 110                     | 48                  | 64             |
|               | 154                     | 396                 | 75             |

xante-cinq et soixante-dix ans, signalent 58 cas de cirrhoses séniles, latentes au point de vue clinique. Mais si l'on tient compte du fait que ces cirrhoses se répartissaient également entre les hommes et les femmes — 30 cas chez les premiers pour 28 chez les secondes — on ne peut rien retenir de cette étude dans l'étiologie qui nous occupe. Ne faut-il pas plutôt considérer les résultats des travaux de DESTREM et de GRAILLY qui, étudiant systématiquement l'état fonctionnel du foie des vieillards, trouvent « uniquement chez les vieilles femmes » des élévations presque constantes du temps de coagulation et du temps de saignement. L'électivité de ces troubles pour un sexe donné évoque à leur origine un facteur endocrinien. De fait, tous les cas mor-

tels de l'épidémie de 1944-1945 ont été observés chez des femmes ménopausées. L'étude des formes bénignes même, dont le nombre total se répartit également entre les sexes dans le tableau I dû à ALSTED, prête à porter des conclusions semblables : maladie des jeunes, le nombre le plus élevé de cas d'hépatite bénigne chez la femme est de 11, entre quinze et vingt-quatre ans, et de 10 entre vingt-cinq et trente-quatre ans; il tombe à 4 entre trente-cinq et quarante-quatre ans, mais atteint 8 de quarante-cinq à cinquante-quatre ans, alors qu'il n'est plus que de 2 chez l'homme. Il y a là beaucoup plus qu'une coïncidence.

### III. — LE FACTEUR ENDOCRINIEN

Les relations entre la mortalité par hépatite maligne cirrhogène et la ménopause, observées lors des épidémies de 1927 en Suède et 1944-1945 au Danemark, imposent la certitude du rôle joué par le facteur endocrinien dans leur évolution. Cette déduction est d'autant plus acceptable que, depuis longtemps, l'existence de rapports indiscutables entre le foie et le système endocrinien a été établie.

VILLARET et son école a montré l'étendue des lésions glandulaires chez les cirrhotiques : elles atteignent le pancréas, le corps thyroïde, le testicule, l'ovaire, l'hypophyse, les surrénales. Noël FIESSINGER, de son côté, nous a appris que les doses fortes et prolongées de thyroxine altèrent le fonctionnement de la cellule hépatique.

DE GENNES, DELARUE et DE VÉRICOURT ont évoqué l'intérêt pathogénique de ces lésions glandulaires devant un cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et myocardite observé chez un jeune instituteur de vingt ans. Ils posèrent la question de l'origine endocrinienne

de ces cirrhoses pigmentaires et, plus tard, GERMAIN étendra le problème à toutes les cirrhoses en général.

Cependant, c'est surtout avec le système endocrinien génital de la femme que le foie manifeste les corrélation humorales les plus nettes.

ALBEAUX-FERNET a bien mis en évidence le caractère électivement pré-menstruel des manifestations hépato-vésiculaires. Le foie est en effet particulièrement sensible à l'action des hormones ovariennes, c'est un « récepteur » selon l'expression de COURRIER. Notre malade ne fit pas exception, qui vit survenir ses règles quatre jours après l'apparition de son ictère.

Dans la débilité du foie, héréditaire ou acquise, les règles s'établissent tardivement, et LOEPER nous a appris que c'est alors non par le traitement général ou ovarien mais par le traitement hépatique que s'obtient l'amélioration recherchée.

Le retentissement du foie sur l'ovaire peut même aller jusqu'à la sclérose et l'atrophie définitive, ainsi qu'en témoignent deux observations anatomiques faites par LAIGNEL-LAVASTINE et BOCQUIEM chez des femmes cirrhotiques.

L'étiologie que nous invoquons tout à l'heure implique l'existence d'un retentissement de l'ovaire sur le foie. Nous allons voir qu'il est des plus nets.

On connaît les troubles dyspeptiques dont sont affligées beaucoup de femmes au moment de leur menstruation. La diarrhée, si fréquente alors, a tous les caractères de la diarrhée hépatique. Dans un autre domaine, HERNANDO a bien étudié la congestion presque œdémateuse du foie à l'approche des époques.

Chez une femme de Sainton, âgée de vingt-deux ans, les règles s'arrêtèrent pendant trois ans et, chaque mois, à leur place, apparut une crise douloureuse du foie jusqu'au jour où tout rentra dans l'ordre à la suite d'un traitement ovaro-hypophysaire.

Les rapports entre l'ovaire et les véritables crises de la lithiase biliaire sont maintenant trop classiques pour que nous y insistions.

Pouvons-nous aller plus loin et établir l'existence de rapports particuliers entre l'ovaire et les cirrhoses ?

M. LOEPER a montré, chez des femmes atteintes de cirrhose alcoolique du foie, que cet organe, dans une affection aussi franchement organique, subissait encore l'influence de l'ovaire. Une observation personnelle de l'auteur le confirme : une femme, cirrhotique avérée, fit à trois reprises différentes, lors de ses périodes manquantes, une hématomérose dont la troisième faillit lui être fatale.

C'est M. LOEPER encore qui, il y a huit ans, mettait l'accent sur l'évolution accélérée et maligne des cirrhoses alcooliques qui surviennent chez des femmes dont l'ovaire a été supprimé par radiothérapie ou intervention chirurgicale.

D'autre part, une statistique d'ALSTED semble indiquer une relation entre les formes malignes cirrhogènes et les antécédents de grossesse :

| Grossesses       | Survivantes |        | Cas mortels |        |
|------------------|-------------|--------|-------------|--------|
| 0                | 15          | 68 %   | 4           | 27 %   |
| 1                | 4           | } 32 % | 5           | } 73 % |
| 2                | 1           |        | 3           |        |
| 3                | 1           |        | 2           |        |
| 4                | 1           |        | 1           |        |
|                  | <hr/>       |        | <hr/>       |        |
|                  | 22          |        | 15          |        |
| Absence d'infor- | <hr/>       |        | <hr/>       |        |
| mation . . . . . |             |        |             |        |
|                  | 5           |        | 9           |        |
|                  | <hr/>       |        | <hr/>       |        |
|                  | 27          |        | 24          |        |

Ces chiffres cependant ne peuvent être interprétés avec rigueur étant donné qu'ils ne concernent qu'un petit nombre de cas.

Les corrélations ovaro-hépatiques sont donc patentes. Peut-on pousser plus avant dans l'interprétation des faits ? La clinique reste muette et l'expérimentation n'a donné aucun résultat probant.

Les expériences de ZONDECK, de HELLER, d'ISRAEL ont prouvé que la pulpe du foie détruit l'activité de la folliculine, que la perfusion du foie *in vitro* fait de même et qu'une greffe d'ovaire, pratiquée dans le territoire porte, ne permet pas le passage d'une folliculine active et laisse l'utérus au repos. Ces travaux ont été confirmés par ENGEL et ROSENBERG. En revanche, jamais une cirrhose expérimentale n'a pu être réalisée après la suppression des ovaires, pas plus d'ailleurs qu'après l'ablation de la glande thyroïde ou de celle des surrénales ou de l'hypophyse. Seule la pancréatectomie chez le chat permet à TAYLOR, STIVERS et RAID de réaliser un syndrome analogue à celui qui individualise la cirrhose pigmentaire. Mais il s'agit-là d'un tableau clinique un peu particulier. Il est donc difficile d'incriminer la carence de telle ou telle glande; une atteinte pluriglandulaire est sans doute nécessaire et peut-être les procédés expérimentaux d'ablation d'organes sont-ils trop brutaux ? On ne peut manquer de rapprocher de ces faits les cirrhoses observées chez les vieillards dont ROUSSY et VERNES ont donné une étude anatomique très complète et qui surviennent en dehors de toute infection et de toute intoxication, à l'âge des involutions glandulaires.

En conclusion, les corrélations endocrino-hépatiques ne peuvent être niées. L'épidémie danoise de 1944-1945 fait invoquer un rôle de protection exercé par les œstrogènes sur le foie qu'a frappé le virus ictérigène. Mais lorsqu'on veut remonter plus haut et établir les

voies de cette genèse, on ne trouve plus qu'incertitudes ou hypothèses.

D'autre part, il faut bien remarquer que ce facteur endocrinien fait souvent défaut. Nous ne l'avons pas retrouvé chez notre malade : elle n'était pas ménopausée ni près de l'être, vu ses vingt-neuf ans, et elle fut toujours réglée régulièrement et normalement. Agit-il donc comme un facteur aggravant et — les processus curables mis à part — explique-t-il la genèse des cirrhoses malignes post-ictériques, comme semble l'indiquer l'épidémie de 1944-1945 ? L'étude comparative de la répartition des formes malignes entre les hommes et les femmes, lors des épidémies antérieures, nous fournira les éléments pour répondre à cette question.

CAS D'HÉPATITES INFECTIEUSES AU DANEMARK DE 1935 A 1945  
ET MORTALITÉ PAR HÉPATITE AVEC CIRRHOSE  
DANS LE MÊME TEMPS (ALSTED)

| <i>Hépatites</i> |         |        |        |
|------------------|---------|--------|--------|
| Années           | Enfants | Hommes | Femmes |
| 1935             | 3.010   | 1.221  | 1.116  |
| 1936             | 1.309   | 760    | 692    |
| 1937             | 975     | 607    | 626    |
| 1938             | 911     | 687    | 659    |
| 1939             | 1.307   | 687    | 724    |
| 1940             | 1.471   | 813    | 795    |
| 1941             | 2.879   | 1.854  | 1.728  |
| 1942             | 4.810   | 3.310  | 2.699  |
| 1943             | 7.670   | 5.605  | 4.732  |
| 1944             | 6.198   | 5.249  | 4.530  |
| 1945             | 4.170   | 5.376  | 4.638  |

| <i>Mortalité par hépatite avec cirrhose</i> |         |        |     |        |      |
|---------------------------------------------|---------|--------|-----|--------|------|
| Années                                      | Enfants | Hommes |     | Femmes |      |
|                                             |         | Nb.    | %   | Nb.    | %    |
| 1935                                        | 3       | 47     | 3,8 | 35     | 3,1  |
| 1936                                        | 1       | 52     | 6,8 | 30     | 4,0  |
| 1937                                        | 2       | 54     | 8,9 | 18     | 2,9  |
| 1938                                        | 2       | 54     | 7,9 | 25     | 3,6  |
| 1939                                        | 1       | 63     | 9,2 | 19     | 2,6  |
| 1940                                        | 0       | 36     | 4,4 | 17     | 2,1  |
| 1941                                        | 2       | 52     | 2,8 | 43     | 2,5  |
| 1942                                        | 1       | 59     | 1,8 | 24     | 0,9  |
| 1943                                        | 3       | 47     | 0,8 | 40     | 0,8  |
| 1944                                        | 3       | 57     | 1,1 | 116    | 2,5  |
| 1945                                        | 6       | 91     | 1,7 | 534    | 11,5 |

Ces chiffres restreignent considérablement l'importance du facteur endocrinien dans l'étiologie des cirrhoses post-ictériques et limitent son champ d'action à la seule épidémie de 1944-1945. En effet, dans les neuf années qui ont précédé, le pourcentage de la mortalité par hépatite avec cirrhose a été constamment beaucoup plus bas chez les femmes que chez les hommes, sauf en 1943 où il fut identique dans les deux sexes. Ce qui incite à placer l'épidémie de 1944-1945 tout à fait à part. De quoi s'agissait-il alors ? La question reste encore sans réponse.

Faut-il, avec certains, réserver aux grossesses antérieures un rôle étiologique ? Les documents sont très peu nombreux sur cette question et ils demandent à être interprétés avec beaucoup de circonspection : il s'agit en effet d'un antécédent extrêmement banal ; d'autre part, le nombre des grossesses augmentant avec l'âge, il est malaisé de déterminer le domaine respectif de chacun de ces deux facteurs. Quoi qu'il en soit, il semble difficile de reconnaître l'influence de la parité sur les processus cirrhogènes curables ; comment expli-

quer alors leur guérison ? Mais elle peut agir comme facteur de malignité ainsi que semble l'indiquer la statistique d'ALSTED que nous avons donnée au début de ce paragraphe : le nombre des survivantes est deux fois moindre chez les femmes qui ont eu des enfants que chez les autres. Ces chiffres sont cependant moins explicites qu'ils ne le paraissent au premier abord; en effet, ils ne concernent que les femmes « mariées ». Si l'on tient compte du fait que le nombre des femmes célibataires atteintes fût supérieur à celui des femmes mariées, on conviendra qu'il est bien difficile de se prononcer avant que de nouveaux travaux ne soient entrepris dans ce sens.

#### IV. — LA RACE

Les virus ictérigènes sont peut-être multiples, donnant suivant la géographie une physionomie un peu particulière à l'ictère épidémique : des céphalées violentes en Grèce, des douleurs et des crampes musculaires en Russie. Mais ce sont là des variations peu importantes.

On est par contre frappé de constater quel lourd tribut est payé périodiquement par l'Europe centrale et les pays scandinaves à cette maladie contagieuse pouvant se clôturer par le tableau brutal de l'atrophie jaune aiguë et de l'atrophie subaiguë du foie. Cette éventualité est rare en France. Ce qui donne à penser que le facteur racial doit avoir son rôle dans l'évolution maligne de certaines épidémies, encore que cette notion n'explique pas la coexistence, dans les mêmes secteurs géographiques, d'épidémies uniquement malignes et d'épidémies dont l'évolution reste bénigne.

C'est peut-être aussi dans ce facteur racial qu'il faut chercher la raison des relations qui semblent lier, chez les Noirs, l'hépatite ictérigène et l'adéno-cancer

primitif du foie. LYNCH, en 1947, a souligné les rapports étroits de ces deux affections hépatiques chez les habitants de l'Afrique du Sud. BOULIN, CAROLI et HEWITT ont publié une observation où s'associaient les lésions cancéreuses d'un hépato-cholangiome et la sclérose jeune et diffuse d'une atrophie cirrhogène. SHELTON et JAMES ont rapporté récemment deux cas très analogues. BERGERET s'étonne de découvrir chaque année, à l'hôpital de Dakar, 35 à 40 cas de cancer primitif du foie chez les Noirs du sexe mâle. Chiffre énorme qui contraste avec sa rareté dans nos milieux européens : 0,19 à 3,4 ‰. Les épidémies d'hépatites sont suivies d'une recrudescence de ces adéno-cancers, fait curieux qui ouvrira peut-être un jour une discussion sur l'histogenèse des cancers du foie. Si l'on se souvient, en effet, que les virus stimulent les mécanismes des cellules vivantes dont ils sont tributaires, on peut concevoir que certains virus, stimulant plus particulièrement la division cellulaire, produisent des tumeurs, les unes bénignes, comme les verrues ou le *molluscum contagiosum*, les autres malignes, comme le sarcome de Rous chez la poule, ou le carcinome de Lusk chez la grenouille.

Ces considérations générales demandent à être confirmées pour ce cas particulier et nous font peut-être sortir un peu du cadre de notre sujet. Les faits qui viennent d'être cités leur donnent cependant un certain intérêt; intérêt qui peut-être grandit si l'on considère l'aspect anatomique de la forme si particulière que CHABROL a observée plusieurs fois déjà et dont l'hypertrophie nodulaire évoque l'adéno-cancer du foie.

\*  
\*\*

Ces recherches sur les ictères cirrhogènes nous ont montré l'importance toujours grandissante prise dans la pathologie par les virus épidémiques. Pour mesurer

le chemin parcouru, il est instructif de rappeler que Roux, dans le premier numéro du *Bulletin de l'Institut Pasteur*, écrivait à leur sujet : « Jusqu'en 1898, ces microbes n'étaient que des « êtres de raison » ; les travaux de ces quatre dernières années leur ont donné une réalité. » C'était en 1903, il n'y a pas cinquante ans.

Cependant, dans cette pathologie nouvelle, le virus n'explique pas tout. Le problème de l'unicité ou de la pluralité des virus ictérigènes n'est pas résolu. Mais quelle que soit la position adoptée comme hypothèse de travail, il semble bien que le ou les virus ne sont pas seuls en cause.

La pathologie de rencontre, aux frontières si délicates à établir, permet de distinguer les ictères révélateurs des ictères générateurs de cirrhoses. Dans leur genèse, le virus a sa part, mais à côté de lui il faut tenir compte de bien d'autres facteurs parmi lesquels les germes d'infection secondaire, les tares hépatiques, les conditions alimentaires, l'âge, le sexe, la race et les facteurs endocriniens.

Cependant, aucun de ces facteurs ne donne une explication qui soit valable dans tous les cas. Bien plus, ils font parfois défaut — c'est le cas pour notre malade — ou bien le mécanisme par lequel ils agissent reste inconnu.

La genèse de ces cirrhoses qui ne reconnaissent aucune des étiologies classiques, reste encore pleine de mystère.

---



## CONCLUSIONS

---

I. — Le nombre des ictères avec cirrhose s'est considérablement accru depuis ces dix dernières années.

L'entrée en scène des virus épidémiques coïncide avec cette augmentation de fréquence.

II. — On tend à faire entrer les ictères infectieux dans un cadre nosologique nouveau : celui de l'hépatite épidémique.

III. — Toutes les cirrhoses qui succèdent à un ictère ne sont pas des séquelles de l'hépatite épidémique. Il faut distinguer les cirrhoses révélées par l'ictère de celles qui sont engendrées par lui.

IV. — Le problème étiologique des ictères cirrhogènes est complexe. A côté du virus, il faut faire une place à toute une série de facteurs secondaires.

V. — Aucun de ces facteurs associés ne donne une explication valable pour tous les cas.

VI. — Il est enfin des cas dans lesquels on ne retrouve aucune étiologie précise.

Vu, le Doyen :  
BINET

Vu, le Président de Thèse :  
BENARD

Vu et Permis d'Imprimer,  
Le Recteur de l'Académie de Paris :  
SARRAILH



## BIBLIOGRAPHIE

---

ALBEAUX-FERNET. — (E. M. C., 1951.)

— L'ictère épidémique. In : *Traité de Médecine*, Masson, 1948, p. 147.

ALBEAUX-FERNET, ALAJOUANINE (P.) et PAQUIN (R.). — Les manifestations pathologiques prémenstruelles. (*Sem. Hôp.*, Paris, 17, p. 462, 1945.)

ALBEAUX-FERNET et LOUBLIÉE (G.). — Le caractère électivement prémenstruel des manifestations hépato-vésiculaires. (*Com. à la Soc. d'Etudes des Maladies du Foie*, Vichy, 18 mai 1946.)

ALBOT (G.). — Hépatites et cirrhoses. Masson, 1931.

ALBOT et BOUVRAIN. — L'ictère grave prolongé cirrhogène. (*Le Monde Médical*, 15 août 1937, p. 816.)

ALBOT et LIBAUDE. — (*Bull. Assoc. Physiopath. du Foie*, n° 2, p. 124, 1946.)

ALPHONSE et JUNET. — Acquisitions récentes dans l'étude de l'hépatite épidémique et son traitement. Transformation cirrhotique du foie au cours d'un ictère infectieux. (*Revue du foie*, t. V, p. 117, 1946.)

— L'hépatite épidémique. In : « Les ultra-virus des maladies humaines », LEVADITI et LÉPINE, p. 995, Masson, 1948.

ALSTED. — Etudes sur l'hépatite maligne. (*The American Journal of the Medical Sciences*, t. 213, p. 257, 1947.)

- BARKER, CAPPS, ALLEN. — (*J.A.M.A.*, 128, 997, 1945.)
- BENHAMOU, DESTAING, FERRAND et GAULTIER. — A propos de huit cas d'ictères apparus après traitement à la streptomycine. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1<sup>er</sup> juillet 1949.)
- BICKEL. — (*Ann. Méd.*, 40, 465, 1948.)
- BISKIND (M.-S.) et BISKIND (G.-R.). — (*Endocrinology*, 31, 109-114, 1942.)
- BOULIN, CAROLI, HEWITT. — (*Sem. Hôp. Paris*, 22, 1978, 1946.)
- CACHIN (M.). — Leçons professées les 8 et 15 avril 1951 à l'Hôtel-Dieu (amphithéâtre Trousseau — service du Professeur H. Bénard).
- CAROLI (J.). — (*Arch. Mal. App. Dig.*, 36, p. 335, 1947.)
- CAROLI, CACHERA, DEPARIS. — Les formes hydropiques de l'ictère catarrhal. (*Paris Médical*, p. 435, 1946.)
- CHABROL. — Les ictères. Masson, 1932.
- Actualités cliniques et thérapeutiques de la pathologie du foie. Masson, 1950.
  - L'avenir hépatique des ictères infectieux. (*Bull. Acad. Méd.*, 5 octobre 1943, t. 127, n° 29, p. 492.)
  - (*Bull. As. Physiopath. Foie*, n° 2, p. 21, 1946.)
  - Les virus ictérogènes de rencontre. (*Presse Médicale*, n° 44, p. 601, 1946.)
  - La maladie de Hanot existe-t-elle ? (*Progrès Médical*, 41, p. 747, 1941.)
- CHABROL et DUMONT. — (*Paris Médical*, 14 janvier 1920.)
- CHABROL, CACHIN, BLANCHARD. — (*Presse Médicale*, 52, p. 301, 1944.)
- CHABROL et FALLOT. — La pénicilline en pathologie hépatique. Masson, 1949.
- (*Paris Médical*, 37, 289, 1947.)
  - (*Sem. Hôp. Paris*, 24, p. 1227, 1948.)

- L'ictère épidémique peut-il engendrer la maladie de Hanot. (*Sem. Hôp. Paris*, 38, 1948.)
- Les enseignements des récentes épidémies d'ictères infectieux. (*Paris Médical*, n° 24, 14 juin 1947.)
- CHABROL, FALLOT, LAPRESLE. — La cirrhose de Laënnec métictérique avec hyperplasie parenchymateuse nodulaire du foie. (*Presse Médicale*, n° 2, p. 40, 1949.)
- CHABROL, MAXIMIN, CACHIN, MAURICE. — (*Paris Médical*, 33, p. 89, 1943.)
- CHABROL et SALLET. — L'ictère épidémique à rechute. (*Sem. Hôp. Paris*, 36, p. 1001, 1945.)
- CHIRAY, ALBOT et BOSQUET. — L'ictère catarrhal prolongé. (*Arch. Mal. Ap. Digestif*, novembre 1934.)
- CHIRAY, PAVEL et LOMON. — La duodénite de l'ictère catarrhal. (*Presse Médicale*, 13 mars 1943, n° 10.)
- DECOURT et Coll. — (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 60, p. 165, 1944.)
- (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 64, p. 632, 1948.)
- DEMOLE et DUBOIS. — (*Arch. Mal. App. Digestif*, 37, p. 48, 1948.)
- DÉROT et CANIVET. — A propos des hépatites épidémiques. (*Paris Médical*, n° 7, p. 73, 1946.)
- DUPUIS et ROUJAUD. — (*Bull. Méd.*, 63, p. 65, 1949.)
- EDMONSON, GLASSAND, SOLL. — Gynécomastie associée à la cirrhose du foie. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 42, p. 97, 1939.)
- ENGEL (P.) et ROSENBERG (E.). — Inactivation des œstrogènes par les extraits de foie. (*Endocrinology*, 37, p. 44, 1945.)
- FIESSINGER. — Leçons sur les maladies du foie. Maloine, p. 226.
- FIESSINGER et ALBEAUX-FERNET. — Les cirrhoses. In : *Traité de Médecine*, Masson, 1948.

- PIESSINGER et NAVILLE (M.). — Influence de la thyroxine sur la fonction chromagogue du foie. (*Rev. Méd. Chir. des Mal. du Foie*, n° 5, p. 355, 1936.)
- FINDLAY et MAC CALLUM. — (*Lancet*, p. 301, 1944.)
- FINDLAY et WILCOX. — (*Lancet*, p. 594, 1945.)
- FISHER. — (*Am. Journ. Dig. Dis.*, 13, p. 361, 1946.)
- GARDNER (H.-T.), ROSELSTAD (R.), MOORE (D.-J.), STREITFELD (F.-A.) et KNOWLTON (M.). — L'hépatite parmi les troupes d'occupation en Allemagne. Etude complète avec étude particulière du rôle de l'alcool d'une part, de l'activité physique d'autre part. (*Annals of Internal Medicine*, 30, n° 5, p. 1009, mai 1949.)
- DE GENNES, BRICAIRE, DURUPT. — (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 62, p. 464, 1946.)
- DE GENNES, DELARUE (J.) et DE VÉRICOURT (R.). — Le syndrome endocrino-hépatocardiaque. (*Presse Méd.*, n° 20, p. 377, 1946.)
- GERMAIN (A.). — De l'origine endocrinienne de certaines cirrhoses. (*Presse Médicale*, n° 11, p. 186, 1938.)
- GIRAUD, CAZAL, BOYER-LATOUR et LÉVY. — La transformation cirrhogène d'une hépatite infectieuse suivie par ponction-biopsie du foie. (*Soc. Méd. Biol. de Montpellier*, 1<sup>er</sup> avril 1949.)
- GRATIA (A.). — La nature des ultra-virus. In : « Les ultra-virus des maladies humaines », LEVADITI et LÉPINE, Masson, 1948.
- HALLGREN. — (*Acta Med. Scand.*, 115, p. 22, 1943.)
- (*Journ. Exp. Med.*, 84, p. 403, 1946.)
- HAVENS. — (*J.A.M.A.*, 134, p. 653, 1947.)
- HOFDEN (Van der). — Hépatites ictériques évoluant vers la cirrhose. (*Rev. Belge de Sc. Méd.*, t. XVI, sept. 1945.)

JERSILD. — Hépatite infectieuse avec atrophie subaiguë du foie.  
Une épidémie chez les femmes après la ménopause. (*The New-England Journal of Medicine*, t. 237, p. 8, 1947.)

JUSTIN-BESANÇON, RUBENS-DUVAL, LAROCHE. — (*Sem. Hôp. Paris*, 28, p. 183, 1942.)

KUNKEL et HOAGLAND. — (*New-Engl. J. Med.*, 236, p. 851, 1947.)

LAIGNEL-LAVASTINE et Coll. — Etude anatomo-clinique d'un cas d'ictère grave cirrhogène. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 mai 1937.)

LANDOLT. — (*Schweitz. Med. Woch.*, 72, 1346, 1944.)

LAPENNE (J.). — Contribution à l'étude des hépatites épidémiques à virus. (*Thèse Médecine*, Paris, 1950.)

LENÈGRE, ALBOT et DUPUY. — Ictère catarrhal prolongé guéri à la suite d'une cholécystostomie. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris*, n° 9, p. 455, 20 mars 1939.)

LENOIR (R.). — Contribution à l'étude de l'hépatite épidémique. (*Thèse Méd.*, Paris, 1944.)

LEVADITI et LÉPINE. — Les ultra-virus des maladies humaines. Tomes I et II, Maloine, 1948.

LOEPER. — Les hépatites. Masson, 1937.

— Foie et ovaire. (*Revue du Foie*, t. II, p. 129, 1943.)

— (*Bull. Acad. Méd.*, 129, p. 33, 1945.)

LUCKE et MALLORY. — (*Am. J. Pathol.*, 22, p. 867, 1946.)

LYNCH. — (*South Med. J.*, 30, p. 1043, 1947.)

MAC CALLUM et BRADLEY. — (*Lancet*, p. 228, 1944.)

MAC CALLUM et MILES. — (*Lancet*, p. 3, 1946.)

MALLORY. — (*J.A.M.A.*, 134, p. 655, 1947.)

MEERSSEMAN. — (*Arch. Mal. App. Digestif*, 38, 9-10, p. 970, 1949.)

- MEYENBURG (H.-V.) et ROBERT (P.). — Cirrhose hépatique, sa fréquence et son étiologie. (*Schweizerische Med. Woch.*, t. XLII, n° 23, 4 juin 1932.)
- NEEFE, STOKES et GELLIS. — (*Am. J. Med. Sc.*, 210, p. 561, 1945.)
- NEEFE, STOKES. — (*J.A.M.A.*, 127, p. 144, 1945.)  
— (*J.A.M.A.*, 128, p. 1062, 1945.)
- NICOLAS (P.). — Contribution à l'étude de l'hépatite épidémique en France. (*Thèse Méd.*, Toulouse, 1948.)
- NOEL, CAROLI et PARAF. — (*Sem. Hôp. Paris*, 22, p. 1973, 1946.)
- OLIPHANT. — (*Public Health Rep.*, 61, p. 598, 1946.)
- OLMER (J.) et CASANOVA (P.). — La cirrhose de Mossé, Marchand, Mallory. (*Sem. Hôp. Paris*, n° 22, p. 993, 1950.)
- PAVEL. — Les ictères. 11<sup>e</sup> édition, 1944.  
— (*Presse Médicale*, 51, p. 123, 1943.)
- PAVEL et PAPPÀ (H.). — La fréquence de la cirrhose atrophique dans les cliniques médicales de Bucarest. (*Revista da Igiene Sociala*, A.I., n° 9, p. 761, sept. 1931.)
- PENDL. — (*Wien. Klin. Woch.*, 58, p. 669, 1946.)
- PERRAULT (M.), VIGNALOU (J.) et SORS (Ch.). — Ictère catarrhal dû à la leptospirose grippo-typhosa. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris*, p. 403, 12 novembre 1943.)
- ROCH et WOHLERS (H.). — Données statistiques concernant 431 cas de cirrhoses traités et décédés dans les services de médecine interne de Genève de 1900 à 1930. (*La Presse Médicale*, n° 73, p. 1341, 1931.)
- ROBERT. — (*Brit. Med. J.*, p. 677, 1938.)
- SAVY, VACHON, BLONDET. — (*Journ. Méd. Lyon*, 28, p. 561, 1947.)

- SIEDE, MEDINE et LOUZ. — (*Klin. Woch.*, 22, p. 70, 1943.)
- SHELDON et JAMES. — (*Arch. Int. Med.*, 81, p. 666, 1948.)
- SHIPLEY (R.-A.) et GYÖRGY (P.). — (*Proc. Soc. Exper. Biol and Med.*, 57, p. 52, 1944.)
- STOKES, BLANCHARD et NEEFE. — (*J.A.M.A.*, 138, p. 336, 1948.)
- YAHYA CHAHRDAR. — Ictère catarrhal et hépatites infectieuses.  
(*Sem. Hôp.*, 25, n° 44, p. 1903, 1949.)

